

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan gangguan asimtomatik yang sering terjadi dengan peningkatan tekanan darah secara persisten. Seseorang diidentifikasi sebagai individu dengan hipertensi apabila memiliki tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih tinggi, serta tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi pada minimal dua kali pemeriksaan. Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk stroke (iskemik dan hemoragik), infark miokard, gagal jantung, penyakit ginjal kronis, penyakit pembuluh darah perifer, penurunan kognitif dan kematian dini (NICE, 2011).

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi terbagi menjadi hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi yang penyebab spesifiknya tidak ditemukan dikatakan sebagai hipertensi primer essensial sedangkan hipertensi dengan etiologi spesifik dikatakan sebagai hipertensi sekunder. Penyebab spesifik hipertensi sekunder di antaranya konstiksi arteri renalis, koarktasio aorta, feokromositoma, sindrom *cushing*, dan aldosteronisme primer (Katzung *et al.*, 2015).

Tabel II.1. Klasifikasi hipertensi berdasarkan tekanan darah (Katzung *et al.*, 2015).

Tekanan sistol/diastol (mmHg)	Kategori
<120/80	Normal
120-139/80-89	Prahipertensi
>140-90	Hipertensi
140-159/90-99	Stadium 1
>160/100	Stadium 2

#### 2.2 Antihipertensi

Tujuan utama terapi antihipertensi adalah untuk mengurangi risiko kardiovaskular, morbiditas ginjal, dan kematian. Pada pasien hipertensi dengan tujuan menurunkan tekanan darah atau dengan secara substansial, tiga atau lebih obat antihipertensi mungkin diperlukan. Lebih dari dua per tiga dari individu hipertensi tidak dapat dikendalikan hanya pada satu obat dan akan memerlukan

dua atau lebih obat antihipertensi yang dipilih dari golongan obat yang berbeda. Karena kebanyakan pasien hipertensi memerlukan dua atau lebih obat antihipertensi untuk mencapai efek terapi, penambahan obat kedua dari golongan obat yang berbeda harus dimulai ketika penggunaan agen tunggal dalam dosis yang cukup gagal untuk mencapai tujuan terapi (Chobanian, 2004).

### 2.2.1 Penggolongan antihipertensi

Golongan obat antihipertensi yang banyak digunakan adalah diuretik tiazid misalnya bendroflumetiazid,  $\beta$ -bloker misalnya propranolol dan atenolol, ACE (*Angiotensin Converting Enzymes*) Inhibitor misalnya captopril dan enalapril, ARB (*Angiotensin II Receptor Blocker*) misalnya kandesartan dan losartan, CCB (*Calcium Channel Blocker*) misalnya amlodipin dan nifedipin, serta  $\alpha$ -1 *blocker* misalnya doksasozin. Golongan antihipertensi yang lebih jarang digunakan adalah vasodilator dan antihipertensi kerja sentral (Gormer, 2007).

### 2.2.2 Toksisitas Antihipertensi

Pengobatan antihipertensi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker pada manusia berdasarkan beberapa percobaan acak yang memiliki rata-rata hanya 3-5 tahun masa tindak lanjut, sehingga hanya diketahui presentase lebih kecil dari 5-10%. Namun, pada hasil presentase diatas diketahui bahwa faktor gaya hidup pasien tidak dikontrol, dimana gaya hidup yang tidak terontrol juga dapat menjadi penyebab peningkatan risiko kanker, dengan demikian presentase peningkatan risiko kanker akibat penggunaan antihipertensi tersebut masih kurang jelas (Bangalore *et al.*, 2011).

Tabel II.2. Klasifikasi karsinogenisitas obat antihipertensi berdasarkan IARC *Monographs*, Volume 1-115

Grup	Keterangan	Obat Antihipertensi
Grup 1	Karsinogen terhadap manusia	-
Grup 2A	Kemungkinan besar karsinogenik terhadap manusia	-
Grup 2B	Kemungkinan karsinogenik terhadap manusia	Hidroklortiazid, Triamteren
Grup 3	Tidak diklasifikasikan karsinogenik pada manusia	Spironolakton, Furosemid, Hidralazin
Grup 4	Kemungkinan besar tidak karsinogen terhadap manusia	-

### 2.2.2.1 Toksisitas Golongan Diuretik

Sebuah studi menyatakan bahwa hipertensi tidak ada kaitannya dengan kanker kandung kemih. Namun, diantara individu hipertensi ada perbedaan yang signifikan pada risiko kanker kandung kemih yang berkaitan dengan penggunaan diuretik atau obat antihipertensi. Dibandingkan dengan individu tanpa hipertensi, individu hipertensi yang secara teratur menggunakan diuretik atau obat antihipertensi memiliki risiko kanker, sedangkan individu hipertensi yang tidak menggunakan obat antihipertensi memiliki pengurangan 35% risiko kanker. Studi ini menemukan penurunan risiko kanker kandung kemih pada subjek hipertensi yang tidak menggunakan antihipertensi atau diuretik secara teratur (Jiang, 2010).

Pada penelitian ini obat golongan diuretik yang digunakan ada 3 kelas, yaitu diuretik tiazida, diuretik hemat kalium, dan *loop diuretics*. Diuretik tiazida antara lain hidroklorotiazid, metolazon, klorotiazid, xipamid, klopamid, butizid, politiazid, bendroflumetiazid, indapamid, dan klortalidon. Loop diuretik antara lain furosemid, bumetanid, asam etakrinat, dan torsemid. Diuretik hemat kalium antara lain spironolakton, amilorid, eplerenon, dan triamteren (Katzung *et al.*, 2015).

### 2.2.2.1 Toksisitas Golongan Beta Blocker

Pada data praklinis menyediakan bukti lebih lanjut bahwa  $\beta$  adrenoseptor berkontribusi bagi pengembangan dan proliferasi kanker payudara yaitu 0,14 % (1 dari 7 pasien). Efek menguntungkan dari  $\beta$ -blocker telah ditunjukkan dalam beberapa kanker, termasuk ovarium, prostat, dan paru-paru. Ada penurunan 54% mortalitas pada pasien yang menderita kanker ovarium yang menggunakan  $\beta$ -blocker dibandingkan dengan pasien yang tidak mengambil  $\beta$ -blocker (Childers *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini obat golongan  $\beta$ -blocker yang digunakan yaitu metoprolol, sotalol, oksprenolol, timolol, karvedilol, propranolol, atenolol, nadolol, carteolol, betaksolol, bisoprolol, pindolol, asebutolol, penbutolol, labetalol, nebivolol, esmolol, bisoprolol hemifumarat, bisoprolol fumarat, propranolol hidroklorida, dan metoprolol tatarat (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.2 Toksisitas Golongan Angiotensin Converting Enzymes (ACE) Inhibitor**

Empat belas percobaan melaporkan tentang data kanker pada 61.774 pasien, termasuk 10 percobaan dari 59.004 pasien memberikan informasi tentang terjadinya kanker dan 7 percobaan dari 37.515 pasien memberikan informasi tentang kematian kanker, serta 5 percobaan yang melibatkan 23.291 pasien memberikan informasi tentang terjadinya kanker gastro intestinal. Pada skala besar meta analisis dari RCT (*Randomized Controlled Trials*), bahwa ACE inhibitor tidak memiliki efek pada kejadian kanker. Selain itu, tidak ada perbedaan yang signifikan keterkaitan risiko kanker gastro intestinal pada pasien yang menggunakan ACE inhibitor (Sipahi *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini obat golongan ACE inhibitor yang digunakan antara lain captopril, enalapril, enalapril maleas, benazepril, imidapril, silazapril, lisinopril dihidrat, lisinopril, imidapril hidroklorida, trandolapril, ramipril, delapril hidroklorida, delapril, perindopril t-butilamin, fosinopril, moexipril, perindopril, dan kuinapril (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.3 Toksisitas Golongan Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)**

Studi meta analisis menunjukkan bahwa ARB berhubungan dengan peningkatan risiko sederhana dari terjadinya kanker. Di antara kanker organ yang padat diperiksa, hanya risiko kanker paru-paru yang meningkat secara signifikan. Mengingat keterbatasan data, tidak mungkin untuk menarik kesimpulan tentang risiko pasti dari kanker yang terkait dengan setiap ARB tertentu (Sipahi *et al.*, 2010).

Pada penelitian ini obat golongan Antagonis Angiotensin II yang digunakan adalah losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, olmesartan, pottasium losartan, olmesartan, dan medoksomil (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.4 Toksisitas Golongan Calcium Channel Blocker (CCB)**

Antagonis kalsium dapat memblokir sinyal kalsium yang memicu diferensiasi sel dan apoptosis, yang merupakan mekanisme penting dari regulasi pertumbuhan kanker. Beberapa studi menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko

relatif kanker pada pasien yang diobati dengan CCB (Brambilla dan Martelli, 2006).

Penggunaan jangka panjang dari CCB memiliki hubungan yang signifikan dengan kanker payudara. Penemuan ini memberikan dukungan untuk penggunaan yang tepat dari CCB bagi pasien yang memiliki faktor risiko kanker payudara. Uji klinis yang dirancang dengan baik diperlukan untuk menentukan efek dari CCB pada kanker payudara dan untuk mengoptimalkan dosis agar dapat meminimalkan potensi karsinogenik. Adanya keterkaitan peningkatan risiko terjadinya kanker payudara pada pengguna CCB lebih besar yaitu 13 % dibandingkan dengan bukan pengguna CCB, dengan heterogenitas yang signifikan antara studi dengan durasi lebih dari 10 tahun (Li *et al.*, 2014).

Pada penelitian ini obat golongan CCB yang digunakan antara lain verapamil, diltiazem, nifedipin, amlodipin, amlodipin besilat, amlodipin maleat, felodipin, isradipine, nicardipine, nisoldipine, nimodipin, lecanidipin (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.5 Toksisitas Golongan $\alpha$ -1blocker**

$\alpha$ -1blocker dapat menyebabkan hipotensi postural, yang sering terjadi pada pemberian dosis pertama kali.  $\alpha$ -1blocker bermanfaat untuk pasien laki-laki lanjut usia karena memperbaiki gejala pembesaran prostat (Gormer, 2007).

Hasil karsinogenesis tes yang diambil untuk golongan ini, doxazosin, dan prazosin tidak karsinogenik pada tikus, serta ada informasi yang tersedia tentang karsinogenesis dari bunazosin (Brambilla dan Martelli, 2006).

Pada penelitian ini obat golongan  $\alpha$ -blocker yang digunakan yaitu prazosin, prazosin hidroklorida, doksazosin, doksazosin mesilat, terazosin, terazosin hidroklorida, fentolamin, dan bunazosin (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.6 Toksisitas Golongan Adrenergik Neuron Blockers**

Hanya sedikit data yang tersedia untuk obat dari golongan ini. Reserpin diinduksi pada sel hamster dan ditemukan karsinogenik, sedangkan guanadrel, guanetidin, dan reskinamin tidak mutagenik untuk bakteri, tapi guanadrel ditemukan karsinogenik pada tikus jantan (Brambilla dan Martelli, 2006).

Pada penelitian ini obat golongan neuron adrenergik yang digunakan adalah reserpin, guanetidin, guanetidin sulfat, reskinamin, bretilium tosilat,



debrisokuin, debrisokuin sulfat, pargilin hidroklorida, guanadrel, dan betanidin (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.7 Toksisitas Golongan Agonis $\alpha$ -2 Sentral**

Data karsinogenisitas golongan antihipertensi ini, yaitu klonidin dan guanabenz tidak karsinogenik pada tikus. Guanfasin diperiksa hanya untuk karsinogenisitas dan tidak memberikan bukti aktifitas karsinogenik dan metildopa yang paling diuji secara luas juga memberi hasil negatif karsinogenik pada tikus (Brambilla dan Martelli, 2006).

Pada penelitian ini obat golongan agonis  $\alpha$ -2 sentral yang digunakan yaitu, rilmenidin, klonidin, klonidin hidroklorida, guanabenz, guanfasin, dan metildopa (Katzung *et al.*, 2015).

#### **2.2.2.8 Toksisitas Golongan Vasodilator**

Hasil studi golongan vasodilator, hidralazin memberikan hasil positif bersifat karsinogenik pada tikus. Minoksidil memberi tanggapan pada tes jangka panjang dengan rute oral yang menyatakan bersifat karsinogenik pada tikus, sedangkan diazoksid tidak menunjukkan adanya genotoksisitas dan karsinogenisitas (Brambilla dan Martelli, 2006).

Pada penelitian ini obat golongan vasodilator yang digunakan yaitu minoksidil, hidralazin, hidralazin hidroklorida, dihidralazin sulfat, Na nitroprusid, diazoksid, nitrogliserin, isosorbid dan fenoldopam (Katzung *et al.*, 2015).

### **2.3 Hubungan Obat dengan Reseptor**

Ada empat prinsip target protein yang dapat berinteraksi dengan obat, yaitu enzim (misalnya *neo-stigmine* dan asetil kolinesterase), membran karier (misalnya antidepresan trisiklik dan katekolamin *uptake*-1), saluran ion (misalnya nimodipin dan *voltage-gated*  $\text{Ca}^{2+}$  *channels*) dan reseptor. Reseptor dapat didefinisikan sebagai sebuah molekul yang mengikat khusus ligan tertentu, tetapi dalam kenyataannya selektivitas itu lebih akurat seperti dalam beberapa kasus ligan konsentrasi tinggi akan mengikat ke beberapa jenis reseptor. Reseptor dapat dibagi menjadi empat kelas utama, yaitu saluran ion *ligand-gated*, tirosinkinase-*coupled*, steroid intraseluler dan *G-protein-coupled*. Umumnya semua jenis ikatan (seperti ikatan ion, ikatan hidrogen, ikatan hidrofob melalui gaya van der Waals)

terlibat dalam ikatan reseptor dengan obat. Pada ikatan kompleks obat-reseptor hampir selalu terjadi jenis ikatan yang berbeda-beda secara bersamaan (Lambert, 2004).

Interaksi antara obat dengan reseptor dapat membentuk kompleks obat-reseptor yang dapat merangsang timbulnya respon biologis, baik respon agonis maupun antagonis. Respon biologis akan muncul apabila ada interaksi antara sisi reseptor dengan struktur molekul obat yang cocok dan saling melengkapi. Obat berinteraksi dengan reseptornya melalui gaya atau ikatan kimia, yaitu ikatan kovalen, elektrostatik, hidrogen, dan hidrofobik (Siswandono, 2008)

## **2.4 Gugus Karsinogen Mutagen dan Mekanisme**

Banyak senyawa penyebab mutasi yang bersifat karsinogenik. Berikut adalah tahapan karsinogenisitas, pada saat zat karsinogen diinternalisasi oleh sel, zat karsinogen akan dimetabolisme dan menghasilkan produk metabolit yang nantinya diekskresikan atau disimpan di dalam sel tersebut. Di dalam sel, zat karsinogen atau produk metabolitnya dapat secara langsung atau tidak langsung untuk mempengaruhi regulasi dan ekspresi gen yang terlibat dalam kontrol siklus sel, perbaikan DNA, diferensiasi sel atau apoptosis. Beberapa zat karsinogen bertindak dengan mekanisme genotoksik, seperti menginduksi DNA atau merangsang kerusakan kromosom, terjadi fusi, penghapusan DNA, mis segregasi dan non disjungsi. Di sisi lain zat karsinogen mampu bertindak dengan mekanisme non genotoksik seperti induksi inflamasi, immunosupresi, pembentukan spesies oksigen reaktif, aktivasi reseptor seperti reseptor *arylhydrocarbon* (AHR) atau dengan reseptor estrerogen. Secara bersamaan, kedua mekanisme ini akan mengubah jalur sinyal transduksi yang akhirnya dapat mengakibatkan *hypermutability*, ketidakstabilan genomik, kehilangan kontrol proliferasi, dan ketahanan terhadap apoptosis sehingga menyebabkan kanker (Luch, 2005).

Karsinogenik merupakan sifat suatu senyawa yang dapat menyebabkan kanker, biasanya kanker muncul karena adanya perubahan permanen (mutasi) yang terjadi pada gen akibat terpapar zat karsinogen atau zat mutagen, karsinogen dapat meningkatkan resiko kanker dengan mengubah metabolisme seluler atau merusak DNA secara langsung dalam sel sehingga mengganggu proses biologis

dan menginduksi pembelahan sel secara tidak terkontrol. Sedangkan mutagenik merupakan sifat dasar kimia yang menyebabkan mutasi gen, salah satu penyebab mutasi gen yaitu terpapar oleh zat mutagen. Apabila terjadi mutasi pada sel gamet, maka perubahan tersebut akan diwariskan kepada keturunannya, yang nantinya akan menimbulkan berbagai permasalahan seperti kelainan genetik (Lee, *et al.* 2014).

## 2.5 Uji Toksisitas

Uji toksisitas adalah suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk memberi informasi mengenai derajat bahaya sediaan uji tersebut bila terjadi pemaparan pada manusia, sehingga dapat ditentukan dosis penggunaannya demi keamanan manusia. (BPOM RI, 2014).

Penelitian mengenai toksisitas antihipertensi secara *in vitro* maupun *in vivo* sudah banyak dilakukan, seperti sintesis senyawa antihipertensi baru atau modifikasi dari senyawa antihipertensi sebelumnya. Mereka menentukan keamanan zat tersebut dengan melakukan uji toksisitas. Tujuan utama uji toksisitas suatu obat adalah untuk menentukan potensi ketoksikan akut, yaitu kisaran dosis tunggal obat terkait yang diujikan pada satu atau lebih hewan uji. Selain itu uji ini juga ditujukan untuk menilai beragam gejala klinis yang timbul akibat adanya efek toksik yang khas. Pada umumnya uji toksisitas dinilai dari LD<sub>50</sub> (Elya, 2010).

*In silico* diciptakan sebagai analogi *in vivo* dan *in vitro*, dilakukan pada komputer atau melalui simulasi komputer. *In silico* atau toksikologi komputasi merupakan perkembangan yang sangat aktif dan berpotensi besar dalam penelitian dan resiko toksikologi dalam komponen *silico* (Raunio, 2011).

### 2.5.1 *In silico*

*In silico* merupakan suatu eksperimen yang menggunakan komputer yang erat kaitannya dengan eksperimen secara *in vitro* dan *in vivo*. *In silico* berkembang dengan teknik yang dapat menangkap, menganalisa dan mengintegrasikan data biologis serta medis dari beragam sumber. *In silico* juga



dapat digunakan untuk memprediksi, menegakkan hipotesa yang pada akhirnya menghasilkan penemuan yang tentunya memajukan bidang kefarmasian dalam penemuan dan pengembangan obat baru (Ekins, 2007).

WHO telah mengesahkan metode *in silico* sebagai salah satu alternatif dalam melakukan suatu penelitian, selain itu FDA (*Food and Drug Administration*) juga merekomendasikan upaya untuk mengembangkan teknologi yang efisien dalam menentukan keamanan dan kemanjuran dari produk medis baru pada tingkat gen atau protein serta *in silico* memiliki ruang lingkup menggunakan pemodelan komputer (kimia komputasi) untuk prediksi toksikologi. FDA membuktikan bahwa penggunaan teknologi *in silico* dapat mengurangi biaya keseluruhan dari pengembangan obat sebanyak 50 % (WHO,2006).

Aplikasi yang cukup penting pada perangkat penambatan molekuler yaitu *virtual screening* atau disebut juga studi *in silico*. *Virtual screening* merupakan suatu metode komputasi dengan performa yang tinggi untuk menganalisa suatu set *database* dari senyawa kimia untuk mengidentifikasi kandidat senyawa obat. Metode komputasi ini membutuhkan biaya yang lebih ringan serta waktu yang lebih efisien dibandingkan dengan *screening* secara farmakologi. (Tang and Marshall, 2011).

### **2.5.2 *In vitro***

*In vitro* adalah suatu pengujian yang dilakukan diluar tubuh makhluk hidup, seperti pada sel, bakteri, organ terisolasi. Penelitian *in vitro* disebut juga sebagai manipulasi organ, jaringan, sel, dan biomolekul dalam lingkungan buatan yang dikendalikan. Prinsip pendekatan secara *in vitro* yaitu kondisi dibuat semirip mungkin dengan kondisi *in vivo*. Uji ikatan reseptor atau uji berbasis sel (misalnya uji proliferasi sel atau uji sitotoksitas) dapat dilakukan untuk memastikan kesetaraan aktivitas biologi atau farmakodinamik produk biosimilar dan produk pembanding. Data tersebut biasanya sudah ada dari uji biologi yang diuraikan dalam bagian mutu dari dokumen registrasi. (BPOM RI, 2015).

### **2.5.3 *In vivo***

*In vivo* merupakan suatu pendekatan secara ilmiah yang menggunakan keseluruhan organisme hidup dalam lingkungan aslinya yang terkendali. Penelitian secara *in vivo* ini langsung diujikan kepada hewan coba. Faktor-faktor

yang menentukan hasil uji toksisitas secara *in vivo* dapat dipercaya adalah pemilihan spesies hewan uji, galur dan jumlah hewan, cara pemberian sediaan uji, pemilihan dosis uji, efek samping sediaan uji, teknik dan prosedur pengujian termasuk cara penanganan hewan selama percobaan. (BPOM RI, 2014).

## **2.6 Perangkat lunak**

### **2.6.1 Perangkat Lunak *Toxtree***

*Toxtree* merupakan sebuah *software open source* yang mampu memperkirakan toksisitas suatu senyawa secara cepat, mudah, dan murah. *Software* ini dapat diakses secara bebas sebagai layanan untuk para peneliti dan siapapun yang berkepentingan dalam melakukan penerapan metode estimasi berbasis komputer untuk penilaian toksisitas suatu senyawa. *Toxtree* dapat memprediksi suatu senyawa dengan menggunakan nama IUPAC dan SMILES (*The Simplified Molecular Input Line Entry System*). Dalam menentukan toksisitas suatu senyawa menggunakan *Toxtree*, dapat digunakan berbagai metode yang telah disediakan. Metode yang dipilih dalam penelitian ini yaitu karsinogenisitas dan *in vitro* mutagenisitas (Comission, 2016).

Joint Research Centre's European Chemicals Bureau telah mengembangkan perangkat lunak *Toxtree* yang mampu memprediksi sejumlah toksikologi berbasis struktur. Salah satu modul (*plug-in*) yang dikembangkan untuk eksistensi *Toxtree* yaitu modul mengenai prediksi karsinogenisitas dan mutagenisitas. Modul ini mengkodekan *rulebase* Benigni/Bossa untuk karsinogenisitas dan mutagenisitas yang dikembangkan oleh Romualdo Benigni dan Cecilia Bossa di Istitut Superiore di Sanita, Roma, Italia. Modul tersebut diprogram oleh programmer *Toxtree*, Ideaconsult Ltd, Bulgaria yang membuat pengguna dapat memprediksi karsinogenisitas dan mutagenisitas bahan kimia berdasarkan pengetahuan mereka struktur (Benigni *et al.*, 2008). Para peneliti telah memprediksi akurasi sekitar 70% untuk karsinogenisitas, 78% untuk mutagenisitas dan 59% untuk uji *in vivo* mikronukleus (Benigni *et al.*, 2009).

Penelitian ini lebih difokuskan pada sifat karsinogenik dan mutagenik. Karena kedua sifat tersebut merupakan bagian dari toksikologi yang menjadi perhatian bagi sebagian peneliti untuk menemukan obat yang aman. Tanda struktural untuk senyawa yang bersifat karsinogen diidentifikasi sebagai

kelompok fungsional molekul atau substruktur yang terkait dengan aktifitas karsinogenik suatu senyawa.

Tabel II.3. Kategori Karsinogenik dan Mutagenik pada *Toxtree*

No	Metode	Kategori
1	Karsinogenisitas (genetoksin dan non genetoksin) dan mutagenisitas berdasarkan aturan ISS	1. Peringatan untuk karsinogenik genotoksik
		2. Peringatan untuk karsinogenik non genotoksik
		3. Potensi mutagen <i>S. Typhimurium</i> TA100 berdasarkan QSAR
		4. Tidak mungkin menjadi mutagen <i>S.typhimurium</i> TA100 berdasarkan QSAR
		5. Berpotensi karsinogenik berdasarkan QSAR
		6. Tidak mungkin menjadi karsinogen berdasarkan QSAR
		7. Untuk penilaian yang lebih baik dapat diterapkan perhitungan QSAR
		8. Negatif untuk karsinogenik genotoksik
		9. Negatif untuk karsinogenik non genotoksik
		10. Kesalahan ketika menerapkan <i>toxtree</i>
2	Mutagenisitas secara <i>in vitro</i> (tes Ames) yang ditandai ISS	1. Peringatan struktural terhadap mutagenisitas
		2. Tidak terdapat peringatan terhadap <i>S.Typhimurium</i> mutagenisitas
		3. Potensial terjadi mutagen <i>S.Typhimurium</i> TA100 berdasarkan QSAR
		4. Kemungkinan terjadi mutagen <i>S.Typhimurium</i> TA100
		5. Untuk melakukan kajian yang lebih baik perhitungan QSAR dapat diterapkan
		6. Kesalahan saat menerapkan pohon keputusan

#### 2.6.1.1 PubChem

*PubChem* dirancang untuk memberikan informasi tentang aktivitas biologis molekul kecil, umumnya mereka dengan berat molekul kurang dari 500 dalton. Penggabungan *PubChem* dengan sistem pencarian informasi NCBI

menyediakan sub / struktur, struktur dengan kemiripan, data bioaktivitas serta *link* ke informasi sifat biologis pada PubMed dan sumber struktur protein 3D pada NCBI. Pada penelitian ini *PubChem* digunakan untuk mendukung *Toxtree* dalam menyediakan *Simplified Molecular-Input Line-Entry System* (SMILES). SMILES digunakan sebagai kode yang dibutuhkan untuk melakukan pengujian toksisitas menggunakan perangkat lunak *Toxtree*. SMILES tersedia pada *PubChem* dan bisa juga dari *ChemDraw* (Comission, 2016).

### 2.6.2 Perangkat Lunak *Molegro Virtual Docker*

Prosedur molekular docking dapat menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*. Perangkat lunak ini mampu memprediksi dan memvisualisasikan interaksi antara senyawa obat dengan reseptornya. Selain itu, *Molegro Virtual Docker* juga menawarkan cara termudah dan paling akurat untuk memprediksi bagaimana senyawa obat dapat berinteraksi dengan protein dalam lingkungan yang terintegrasi. *Molegro Virtual Docker* juga menawarkan docking yang berkualitas tinggi berdasarkan optimasi teknik baru yang dikombinasikan dengan pengalaman pengguna. Perangkat lunak ini memberikan akurasi docking yang tinggi, mesin docking ini telah terbukti benar dalam mengidentifikasi bentuk ikatan senyawa obat dengan reseptor atau ligannya dengan akurasi yang tinggi (Molegro, 2012).

#### 2.6.2.1 *ChemDrawUltra 12.0*

*ChemDraw* merupakan suatu aplikasi yang berguna untuk menggambar struktur senyawa baik dalam bentuk 2D / 3D yang dikembangkan oleh perusahaan kimia *Cambridgesoft*. *ChemDraw* bersama dengan *Chem 3D* dan *ChemFinder* merupakan bagian dari *ChemOffice suite* program dan tersedia untuk *Macintosh* dan *Microsoft*. *ChemDraw* tidak hanya berfungsi untuk menggambar struktur senyawa, melainkan juga dapat membuat struktur stereo kimia dari nama kimia, menghitung rumus molekul, menghitung berat molekul, dan mendapatkan nama IUPAC yang akurat berdasarkan struktur tersebut. Selain itu, *ChemDraw* juga dilengkapi dengan peringatan jika terjadi kesalahan dalam pembuatan struktur kimia, biasanya muncul peringatan berwarna merah yang mengelilingi bagian yang salah (ChemDraw, 2016).



### 2.6.2.2 PDB

Pada penelitian ini dibutuhkan ID PDB yang digunakan dalam proses *docking* menggunakan perangkat lunak MVD. ID PDB dapat diperoleh dengan mengakses *website* resmi PDB yaitu <http://www.rcsb.org>. *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (PDB)* merupakan suatu kumpulan data eksperimental dari makromolekul biologis. RCSB dioperasikan oleh Rutgers, The State University of New Jersey, dan San Diego Supercomputer Center di University of California (Kouranov, 2006).

### 2.6.2.3 DrugBank

Apabila terdapat kendala dalam mencari ID PDB pada *link* PDB, maka dapat melihat di *Drugbank* dengan mengakses *website* <http://www.drugbank.ca/> yang merupakan alternatif untuk mendapatkan ID PDB. *DrugBank* adalah bioinformatika unik yang menggabungkan rincian data obat baik secara kimia, farmakologi dan farmasi dengan memberikan informasi yang luas terkait urutan, struktur, dan jalur suatu obat. Banyak bidang data *hyperlink* dari *DrugBank* ke basis data lainnya (KEGG, *PubChem*, Chebi, PDB, *Swiss-Prot* dan *GenBank*) dan berbagai aplikasi untuk melihat struktur. Potensi aplikasi *DrugBank* termasuk penemuan target obat *in silico*, desain obat, *docking* obat atau *screening*, prediksi metabolisme obat, prediksi interaksi obat dan pendidikan farmasi umum (Wishart *et al.*, 2006).